

**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**



Deliberazione n. **210**

del. **01-03-2019**

Stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Gastroenterologia e la Società MSD Italia S.r.l., per lo svolgimento della sperimentazione clinica dal titolo: "Studio clinico multicentrico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo per valutare la sicurezza e l'efficacia di Lenvatinib (E7080 / MK-7902) in combinazione con Pembrolizumab (MK-3475) versus Lenvatinib come trattamento di prima linea in pazienti con carcinoma epatocellulare avanzato (LEAF-002). Prot. MK7902-002 - Codice Eudract: 2018-002983-26, da svolgersi sotto la Responsabilità del Prof. A. Craxi.

<p>DIREZIONE GENERALE</p> <p>Il Responsabile dell'Ufficio Atti deliberativi e Collegio Sindacale Sig.ra G. Scalici</p>	<p>Area Gestione Economico - Finanziaria</p> <p>Autorizzazione spesa n.</p> <p>Del</p> <p>Conto di costo _____</p> <p>NULLA OSTA in quanto conforme alle norme di contabilità</p> <p>Il Responsabile dell'Area Gestione Economico - Finanziaria</p>
---	---

Ai sensi della Legge 15/68 e della Legge 241/90, recepita in Sicilia con la L.R. 10/91, il sottoscritto attesta la regolarità della procedura seguita e la legalità del presente atto, nonché l'esistenza della documentazione citata e la sua rispondenza ai contenuti esposti.

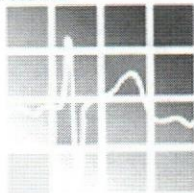
Il Dirigente Amministrativo :

Il Commissario Straordinario
Dott. Carlo Picco

Nominato con D.A. n. 2502 del 18/12/2018

Con l'intervento, per il parere prescritto dall'art.3 del D.L.vo n. 502/92, così come modificato dal D.l.vo n.517/93 e dal D.L.vo 229/99

del Direttore Amministrativo dott. Fabrizio Di Bella
e del Direttore Sanitario Dott. Maurizio Montalbano
Svolge le funzioni di Segretario verbalizzante



**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**

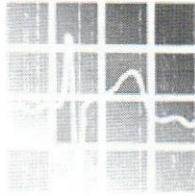


Delibera n. 210 del 01-03-2019

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

- VISTA** La legge dell'08.11.2012 n. 189, con la quale prevede che ciascuna delle regioni provveda, entro il 30 giugno 2013, a riorganizzare i Comitati Etici istituiti nel proprio territorio, attribuendo a ciascun Comitato una competenza territoriale di una o più province, in modo che sia rispettato il parametro di un comitato per ogni milione di abitanti;
- VISTO** Il decreto dell'08.02.2013, del Ministero della Salute recante misure relative ai criteri per la composizione ed il funzionamento dei Comitati Etici;
- VISTO** Il Decreto dell'Assessorato delle Salute, della Regione Siciliana, n. 1360/2013, con il quale, in ottemperanza alle disposizioni indicate al comma 10, articolo 12, del D.L. 13/09/2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla L. 8 novembre 2012. N. 189, si è provveduto al riordino dei Comitati Etici della Regione;
- VISTA** La delibera n. 1149 del 21.12.2016 di rinnovo del Comitato Etico Palermo 1.
- VISTA** la nota del 18.11.2009 prot. n.3277, concernente "attività professionali a pagamento richieste da terzi all'Azienda";
- VISTO** Il verbale rilasciato dal Comitato di Bioetica Palermo 1 nella seduta del 16.01.2019 verbale n. 1/2019 relativamente all'approvazione della sperimentazione clinica dal titolo: "Studio clinico multicentrico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo per valutare la sicurezza e l'efficacia di Lenvatinib (E7080 / MK-7902) in combinazione con Pembrolizumab (MK-3475) versus Lenvatinib come trattamento di prima linea in pazienti con carcinoma epatocellulare avanzato (LEAP-002). Prot. MK7902-002 - Codice Eudract: 2018-002983-26, da svolgersi sotto la Responsabilità del Prof. A. Craxi.

Per i motivi in premessa citati che qui si intendono ripetuti e trascritti



**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**



DELIBERA

Di approvare la richiesta di stipula della convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Gastroenterologia e la Società MSD Italia S.r.l., per lo svolgimento della sperimentazione clinica dal titolo: "Studio clinico multicentrico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo per valutare la sicurezza e l'efficacia di Lenvatinib (E7080 / MK-7902) in combinazione con Pembrolizumab (MK-3475) versus Lenvatinib come trattamento di prima linea in pazienti con carcinoma epatocellulare avanzato (LEAP-002). Prot. MK7902-002 - Codice Eudract: 2018-002983-26, da svolgersi sotto la Responsabilità del Prof. A. Craxì.

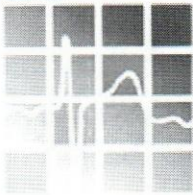
Di prendere atto che il Prof. A. Craxì ha dichiarato di accantonare i proventi derivanti dallo Sponsor per la conduzione dello studio, in attesa di determinazioni successive;

Eventuali variazioni sulla modalità di ripartizione dei proventi da parte dello sperimentatore potranno essere effettuate previa autorizzazione della Direzione Strategica;

Di prendere atto che dal compenso erogato dalla Società Farmaceutica verranno decurtate eventuali spese derivanti per l'esecuzione di indagini strumentali ed esami di laboratorio, quantificati dai Responsabili delle UU.OO. coinvolte nell'esecuzione dello studio.

Lo Sperimentatore Principale avrà cura di quantificare e contestualmente comunicare all'Area Gestione Economico-Finanziaria l'importo totale delle prestazioni effettuate ai fini, della sperimentazione.

A tal fine, di procedere alla stipula del relativo atto convenzionale secondo lo schema allegato alla presente deliberazione unitamente al protocollo che ne fa parte integrante.



**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**



Il Direttore Amministrativo
Dott. Fabrizio Di Bella

Il Direttore Sanitario
Dott. Maurizio Montalbano

Il Commissario Straordinario
Dott. Carlo Picco

Segretario Verbalizzante

ESTREMI ESECUTIVITA'	PUBBLICAZIONE
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 6.</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi Il Responsabile</p>	<p>Il sottoscritto dichiara che la presente deliberazione, copia conforme all'originale, è stata pubblicata all'Albo dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, ai sensi e per gli effetti della L.R. n. 30/93 art.53 comma 2, a decorrere dal 03-03-2019 e fino al 17-03-2019</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi</p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	<p>La presente Delibera è stata registrata nell'apposito registro del Collegio Sindacale</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi</p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.28 comma 6 legge regionale 26 marzo 2002 n.2 è dichiarata IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA ai sensi della L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	

La presente deliberazione è composta da n.

pagine

NOTE:

**CONVENZIONE TRA L'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" E LA SOCIETÀ MSD Italia S.R.L.
CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITA' PER L'ESECUZIONE DELLA
SPERIMENTAZIONE CLINICA**

MK7902-002 "Studio clinico multicentrico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo per valutare la sicurezza e l'efficacia di Lenvatinib (E7080 / MK-7902) in combinazione con Pembrolizumab (MK-3475) versus Lenvatinib come trattamento di prima linea in pazienti con carcinoma epatocellulare avanzato (LEAP-002)"

PRESSO IL Dipartimento di Gastroenterologia ed Epatologia

Premesso

- Che con istanza in data **29 Ottobre 2018**, la **Società MSD Italia S.r.l.**, (di seguito la "Società"), con sede legale ed uffici in **Roma, via Vitorchiano 151**, CF. **00422760587** e P.I. **00887261006** ha richiesto la pertinente autorizzazione ad effettuare la Sperimentazione clinica di Fase III "**Studio clinico multicentrico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo per valutare la sicurezza e l'efficacia di Lenvatinib (E7080 / MK-7902) in combinazione con Pembrolizumab (MK-3475) versus Lenvatinib come trattamento di prima linea in pazienti con carcinoma epatocellulare avanzato (LEAP-002)**", Prot. **MK7902-002** Codice Eudract **Eudract 2018-002983-26** (di seguito la "Sperimentazione");
- Che la Società stipula il presente accordo in nome proprio e per conto di Merck Sharp & Dohme Corp, una consociata di Merck & Co., Inc. (di seguito per brevità lo "Sponsor" e/o il "Promotore"), in forza di apposita delega ai fini dell'esecuzione della Sperimentazione.
- Che il competente Comitato Etico Palermo 1 ha espresso il proprio parere favorevole al rilascio dell'autorizzazione, in conformità al D.Lgs n. 211 del 24/06/2003 e alle altre norme vigenti in materia, nella seduta del 16-01-2019 con verbale n. 01\2019;
- Che la Sperimentazione potrà essere avviata solo qualora la Autorità Competente non abbia comunicato, entro i termini di legge, obiezioni motivate;
- Che la sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture **dell'A.O.U. Policlinico "Paolo Giaccone"** potrà essere operata solo nel pieno rispetto della dignità

dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dal "Trattato di Helsinki" e successivi eventuali emendamenti, dalle norme di "Good Clinical Practice" (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepiti dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio di Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4 aprile del 1997 e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia.

TRA

L'azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" (di seguito per brevità "**Azienda**") con sede in Palermo, Via del Vespro 129, C.F./P.I. 05841790826, nella persona del Commissario Straordinario Dr. Marco Picco

E

MSD Italia S.r.l., (di seguito per brevità la "**Società**"), con sede legale in Roma, Via Vitorchiano 151, P.I. 00887261006 e C.F. n. 00422760587, rappresentata dalla Dr. ssa Paola Chiaretta Fattore

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

Art. 1 Premesse

Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante del presente contratto.

Art. 2 – Referenti della Sperimentazione

L'Azienda nomina quale Responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, il Prof. **Craxì Antonio**, in servizio presso l' **Unità Operativa di Gastroenterologia ed Epatologia** in qualità di Sperimentatore Principale (di seguito lo "Sperimentatore").

Il referente tecnico scientifico della Sperimentazione per conto della Società sarà la **Dr.ssa Paola Chiaretta Fattore** la quale potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire la Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa richiamata in premessa.

L'Azienda accetta le visite di monitoraggio che verranno eseguite presso l' **Unità Operativa di Gastroenterologia ed Epatologia**, da parte del personale della Società e/o dello Sponsor, o di

società terza incaricata dalla Società e/o dallo Sponsor, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.

L'Azienda altresì accetta le eventuali visite di audit che verranno eseguite presso la **l' Unità Operativa di Gastroenterologia ed Epatologia**, da parte del personale della Società e/o dello Sponsor o di società terza incaricata dalla Società e/o dallo Sponsor, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.

Qualora lo Sperimentatore cessi dal servizio o venga sostituito dall'Azienda, quest'ultima ne darà comunicazione scritta alla Società entro 10 (dieci) giorni. La nomina del nuovo Sperimentatore dovrà essere approvata per iscritto dalla Società e in caso di approvazione i termini e condizioni del presente accordo resteranno in vigore. In caso di mancata approvazione, la Società avrà facoltà di recedere dalla presente Convenzione con le modalità di cui al successivo articolo 10.

Art. 3 - Inizio Sperimentazione e numero pazienti

La Sperimentazione avrà inizio dopo l'ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni.

Presso il centro sperimentale dell'Azienda saranno arruolati circa **5 (cinque)** pazienti entro **Luglio 2020** (data stimata). Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti del mondo, sarà di n. **750** pazienti.

Essendo una Sperimentazione multicentrica ad arruolamento competitivo, il numero di pazienti per centro può variare, in più o in meno, in funzione della capacità d'arruolamento di ciascuno. Le parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da arruolare presso il centro sperimentale dell'Azienda, dovrà essere preventivamente concordato tra lo Sperimentatore ed la Società. Lo Sperimentatore ha la responsabilità della notifica dell'ampliamento al Comitato Etico. Resta inteso che l'aumento della casistica, effettuato alle suddette condizioni, non richiede la stipula di un atto integrativo alla presente Convenzione; le condizioni economiche per paziente pattuite nella stessa si applicheranno a tutti i pazienti aggiuntivi.

La Società comunicherà tempestivamente per iscritto allo Sperimentatore la data di chiusura degli arruolamenti, o per raggiungimento del numero pazienti complessivamente richiesto a livello internazionale o per scadenza dei termini previsti, e lo Sperimentatore sarà quindi tenuto a svolgere la Sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.

La Società e lo Sponsor non avranno alcuna responsabilità e non riconosceranno alcun compenso per i pazienti arruolati dallo Sperimentatore, su sua iniziativa, oltre il numero massimo concordato o in data successiva a quella della comunicazione dell'arruolamento.

L'Azienda s'impegna ad informare non appena possibile la Società nel caso di verifiche/ispezioni da parte delle Autorità Sanitarie. L'Azienda trasmetterà inoltre alla Società tramite lo Sperimentatore tutte le comunicazioni scritte da essa ricevute nell'ambito di tale verifica/ispezione non appena possibile secondo le circostanze e permetterà alla Società di assisterla nella formulazione di risposte a qualsiasi richiesta. Tali risposte verranno fornite al più presto e comunque entro i termini fissati dall'autorità procedente. L'Azienda tramite lo Sperimentatore, fornirà altresì alla Società copia di tutti i documenti forniti ai verificatori/ispettori. Qualora l'Autorità procedente richiedesse specifiche attività per il soddisfacimento di specifiche richieste, l'Azienda e lo Sperimentatore s'impegnano a svolgere dette attività, previa consultazione con la Società, al fine di soddisfare tali richieste, ed a collaborare con la Società in relazione a tali richieste e/o ad ogni e qualsiasi azione svolta in relazione alle stesse.

Per consentire alla Società ed al gruppo di cui la stessa fa parte di adempiere alle normative loro applicabili (incluso, a titolo non limitativo il *Federal Food, Drug and Cosmetics Act* degli Stati Uniti), l'Azienda dà atto ed acconsente a che lo Sperimentatore sottoscriva la dichiarazione nel testo allegato sub 1 al presente accordo, per sé e per gli altri partecipanti alla Sperimentazione come ad es. gli altri sperimentatori. Tale dichiarazione sarà fornita dalla Società direttamente allo Sperimentatore e ritirato dalla Società stessa. La consegna della dichiarazione e dei modelli è condizione per l'avvio della Sperimentazione da parte dell'Azienda. Qualora le informazioni raccolte sulla dichiarazione dovessero variare nel corso della Sperimentazione, lo Sperimentatore e gli altri partecipanti, ovvero l'Azienda qualora ne venga a conoscenza, saranno tenuti ad informarne immediatamente per iscritto la Società ed a sospendere cautelativamente la partecipazione delle persone interessate dalla variazione a tutte le attività della Sperimentazione. I responsabili della supervisione di cui all'art. 2 si incontreranno prontamente al fine di individuare una soluzione nel rispetto delle normative applicabili; qualora una simile soluzione non fosse raggiunta entro 60 (sessanta) giorni dalla comunicazione di cui sopra, la Società avrà facoltà di recedere dal presente accordo con comunicazione scritta all'Azienda.

Art. 4 - Obbligazioni delle parti

4.1 La Società, per conto dello Sponsor si impegna:

a) A fornire a propria cura e spese, all'Azienda, tramite la Farmacia (ai sensi dell'art. 20, c. 2, D.Lgvo 211/03 e succ. modd.) i prodotti sperimentali (IMP e PeIMP come previsto dal protocollo e in accordo alla definizione del DM 21 dicembre 2007, ovvero, **Pembrolizumab (MK3475), Lenvatinib e Placebo** nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della Sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. I farmaci debbono essere accompagnati da regolare documento di trasporto riportante descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, il riferimento del protocollo sperimentale, il reparto a cui sono destinati, il nome del responsabile della sperimentazione. La Farmacia dell'Azienda assicura l'idonea conservazione del prodotto da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo sperimentatore responsabile che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario. Il consegnatario cura la tenuta di un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato." L'Azienda utilizzerà i prodotti sperimentali forniti dal Promotore e/o dalla Società solo ed esclusivamente ai fini della Sperimentazione, impegnandosi inoltre a restituire allo stesso i volumi residuali al termine della Sperimentazione stessa, con spesa a carico della Società. La Farmacia dell'Azienda assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le necessarie misure. La Società provvederà altresì al ritiro del farmaco sperimentale non usato, parzialmente usato o scaduto durante lo svolgimento della Sperimentazione. Per l'esecuzione della Sperimentazione la Società si impegna inoltre a fornire gratuitamente le schede raccolta dati ed altro materiale eventualmente previsto dalla Sperimentazione o comunque necessario allo svolgimento della stessa.

- Quale corrispettivo comprensivo dei costi derivanti e/o generati dalla Sperimentazione per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il protocollo e per il quale sarà consegnata la relativa CRF (Case Report Form) completata e ritenuta valida dalla Società, quest'ultima corrisponderà gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). Il compenso massimo a paziente completato validato e valutabile sarà di **€ 50.798,00+ IVA.**

Tale importo include i costi di eventuali esami e/o procedure esplicitamente previsti nel protocollo qui descritti nelle tabelle che seguono:

VISITA	COSTO IVA ESCLUSA
Screening	€ 1.114,00
C1D1	€ 1.241,50
C1D8	€ 627,50
C1D15	€ 670,50
C2D1	€ 1.485,00
C2D15	€ 610,50
C3	€ 1.317,00
C4	€ 1.314,00
C5	€ 1.317,00
C6	€ 1.276,00
C7	€ 1.314,00
C8	€ 1.358,00
C9	€ 1.276,00
C10	€ 1.314,00
C11	€ 1.259,00
C12	€ 1.276,00
C13	€ 1.256,00
C14	€ 1.317,00
C15	€ 1.218,00
C16	€ 1.314,00
C17	€ 1.259,00
C18	€ 1.276,00
C19	€ 1.256,00
C20	€ 1.259,00
C21	€ 1.218,00
C22	€ 1.256,00
C23	€ 1.259,00
C24	€ 1.218,00
C25	€ 1.256,00
C26	€ 1.259,00
C27	€ 1.218,00
C28	€ 1.256,00
C29	€ 1.259,00
C30	€ 1.218,00
C31	€ 1.256,00
C32	€ 1.259,00
C33	€ 1.218,00
C34	€ 1.256,00
C35	€ 1.259,00

DISC	€ 995,00
SFTY FU 1	€ 898,00
SFTY FU 2	€ 898,00
Imaging FU	€ 330,00
SFU	€ 87,00

Si precisa che in caso di pazienti Screening Failure (SF) sarà rimborsato il costo della visita di screening per i primi 3 pazienti SFs. Successivamente gli Screening Failure (SFs) saranno rimborsati secondo la ratio 1:2 (un paziente Screening Failure ogni due pazienti randomizzati) fino ad un massimo di 6 pazienti SFs.

Verranno inoltre rimborsate le seguenti procedure:

Site Cost	Quantità per centro	Costo IVA esclusa
Analisi delle Urine per pazienti con Proteinuria	10	€ 9,00
Valutazione secondo Child-Pugh	10	€ 11,00
Test di Gravidanza su siero (BetahCG)	5	€ 20,00
Prelievo Venoso Addizionale in caso di Epatite	1	€ 13,00
Raccolta Feci	20	€ 10,00
Ecocardiografia e sua Refertazione	5	€ 642,00
Endoscopia gastrointestinale	5	€ 285,00
MUGA e sua Refertazione	10	€ 398,00
Scintigrafia Ossea e sua refertazione	1	€ 339,00
TAC Torace e sua Refertazione	20	€ 596,00
TAC Pelvi e sua Refertazione	20	€ 468,00
TAC Addome e sua refertazione	20	€ 629,00
TAC Total Body e sua refertazione	20	€ 708,00
MRI Cranio e sua Refertazione	10	€ 872,00
MRI Total Body e sua Refertazione	20	€ 883,00
RECIST	20	€ 17,00
Visita non programmata	50	€ 150,00
Trasferimento immagini	20	€100,00

Preparazione Farmaco Infusione	175	€ 42,00
Visita Imaging Follow-Up Addizionale	25	€ 330,00
Recupero campione di tumore d'Archivio	5	€ 150,00
Survival Follow-Up Addizionale	25	€ 87,00
Cicli da 36 a 52 (per pazienti che continuano il Trattamento solo con Lenvatinib)	25	€ 742,00
Procedure Addizionali all'EOT se associata con la Visita di Follow-UP 30	3	€ 66,00
Procedure Addizionali alla Visita di Imaging Follow-Up se associate alla Visita di Follow-Up 90	3	€ 337,00
Site Validation	1	€ 200,00
Training/Education, Personnel	1	€ 550,00
Database Review or Chart / Record Review	1	€ 200,00

- La Società provvederà, comunque, a rimborsare all'Azienda tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un alterazione causata dalla Sperimentazione stessa. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi come da tariffario dell'Azienda siano stati tempestivamente concordati, giustificati e documentati per iscritto alla Società.

Non vi sarà compenso, per violazione dei criteri di inclusione e, comunque, nel caso di non corretta e completa osservanza del Protocollo.

Gli importi di cui al presente articolo saranno corrisposti all'Azienda a fronte di emissione di regolare fattura da parte della stessa, sulla base di rendiconto presentato dalla Società da inviare ai seguenti indirizzi:

Segreteria amministrativa Comitato Etico

Via del Vespro 127
90127 Palermo

Le fatture saranno intestate ed inviate a:

Direzione Ricerca Clinica
MSD Italia S.r.l.
Via Vitorchiano, 151
00189 Roma
Email: fatture@merck.com

La Società provvederà a saldare la fattura emessa dall'Azienda entro 90 giorni mediante bonifico bancario sui seguenti riferimenti:

IBAN : IT86P0100504600000000218030

BIC SWIFT : BNLIITRR

b) Oltre a quanto previsto sopra, per tutta la durata della sperimentazione presso il Centro Sperimentale, la Società concede in comodato d'uso gratuito all'Azienda, che a titolo riceve ed accetta, ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e segg. Del c.c. cui le parti si rimettono, le seguenti apparecchiature, in perfetto stato di utilizzazione e funzionamento e conforme alle norme di sicurezza applicabili vigenti (di seguito denominate "Apparecchiature"):

- **n. 1 Area-Imaging Scanner per scansione codici a barre kit diagnostici**
Modello: Honeywell Xenon 1900 (o altro modello di valore equivalente);
Ai soli fini del computo dell'eventuale deperimento dell'apparecchiatura si dichiara che il valore della stessa è pari a 172,00 euro + IVA;
- **n. 1 Tablet**
Modello: "Samsung SM-T585" (o altro modello di valore equivalente);
Ai soli fini del computo dell'eventuale deperimento dell'apparecchiatura si dichiara che il valore della stessa è pari a € 1.270,00 euro + IVA ;
- **n. 1 Mobile Wireless Wifi**
Modello: Huawei E5330BSs2;
Ai soli fini del computo dell'eventuale deperimento dell'apparecchiatura si dichiara che il valore della stessa è pari a 41,00 euro + IVA.
- **n. 2 Pompe elettriche per infusione e accessori**
Modello: Infusomate space;
Ai soli fini del computo dell'eventuale deperimento dell'apparecchiatura si dichiara che il valore della stessa è pari a circa € 2.882,00 euro + IVA.

Se previsto dal regolamento dell'Azienda, l'introduzione delle Apparecchiature sarà subordinata all'esecutività di specifico atto deliberativo che sarà emesso contestualmente alla delibera relativa alla Sperimentazione o incluso nella stessa.

L'Azienda, e per essa il Centro Sperimentale, si impegna a custodire le Apparecchiature con la diligenza del buon padre di famiglia, ed ad utilizzarla, sotto la responsabilità dello sperimentatore e a mezzo di proprio personale tecnicamente qualificato, espressamente ed

esclusivamente per le necessità della Sperimentazione, in modo appropriato e conforme alla normale destinazione d'uso delle Apparecchiature stessa. La Società provvederà, senza oneri a carico dell'Azienda, al trasporto, all'installazione ed al ritiro dell'apparecchiatura e fornirà gratuitamente all'Azienda il materiale di consumo necessario per il funzionamento delle Apparecchiature. La Società dichiara sotto la propria responsabilità che l'introduzione delle Apparecchiature non vincola l'Azienda all'acquisto di materiale di consumo in esclusiva.

Secondo quanto previsto nel manuale tecnico delle Apparecchiature la Società svolgerà a sua cura e spese, in collaborazione con lo Sperimentatore tutti gli interventi tecnici necessari per il buon funzionamento delle Apparecchiature, quali, controllo di qualità, tarature e verifiche di sicurezza periodica. In caso di disfunzione o guasto delle Apparecchiature, tempestivamente comunicati dallo Sperimentatore, la Società procederà direttamente o tramite personale specializzato, alla manutenzione correttiva o riparazione o sostituzione con analoga apparecchiatura.

L'Azienda non può cedere le Apparecchiature a terzi né a titolo gratuito né a titolo oneroso e neppure temporaneamente. L'Azienda s'impegna inoltre a mantenere libera da ogni vincolo o gravame le Apparecchiature concessa in comodato.

La Società si riserva la facoltà di ritirare anticipatamente l'Apparecchiature qualora la stessa sia utilizzata dall'Azienda e per essa dal Centro Sperimentale in modo improprio e/o con materiale di consumo non idoneo.

L'Azienda costituita custode delle Apparecchiature si assume sin d'ora la responsabilità per ogni eventuale danno che potesse derivare a persone o cose di sua proprietà o di terzi, che derivi da un improprio o errato uso delle Apparecchiature o conseguente a dolo o colpa grave, impegnandosi pertanto a tenere La Società e lo Sponsor sollevate e indenni al riguardo.

Eventuali danni derivanti da difetto di fabbricazione sono coperti dalla garanzia del produttore e/o dalla polizza di copertura assicurativa della Società. Rimane peraltro inteso che saranno indennizzati esclusivamente i danni diretti, debitamente documentati.

In caso di furto o perdita delle Apparecchiature, l'Azienda provvederà entro due giorni lavorativi dall'evento, alla presentazione di formale denuncia alla competente pubblica autorità con comunicazione dell'accaduto alla Società nello stesso termine. In tutti gli altri casi di danneggiamento o distruzione, l'Azienda dovrà darne comunicazione alla Società entro 2 giorni lavorativi dall'evento. L'eventuale utilizzo fraudolento o comunque non autorizzato dovrà essere segnalato immediatamente.

In caso di danneggiamento irreparabile o furto delle Apparecchiature la Società provvederà alla sostituzione della stessa, senza costi aggiuntivi per l'Azienda, salvo che il fatto derivi da dolo o colpa grave dell'Azienda (o del Centro Sperimentale), nel qual caso l'Azienda si assume la totale responsabilità.

Al termine della Sperimentazione, o in via anticipata nel caso ne ricorressero i presupposti, la Società richiederà la restituzione delle Apparecchiature previa comunicazione allo Sperimentatore con preavviso di 15 (quindici) giorni a mezzo lettera raccomandata A.R. o comunque entro 15 (quindici) giorni dalla data della visita di chiusura del Centro Sperimentale. L'Azienda si obbliga a restituire le Apparecchiature nelle stesse condizioni in cui si trovava al momento della consegna, fatto salvo il normale deterioramento dovuto all'uso o il suo perimento dovuto a caso fortuito o forza maggiore, spesa non imputabile all'Azienda purché l'evento sia notificato come sopra previsto.

4.2 L'Azienda e lo Sperimentatore s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico. Lo Sperimentatore, inoltre, terrà informata la Società e il Comitato Etico sull'andamento della Sperimentazione e sarà tenuto a comunicare agli stessi l'eventuale verificarsi, nel corso della Sperimentazione, di eventi avversi o effetti collaterali gravi, direttamente o indirettamente correlabili alla somministrazione del farmaco in Sperimentazione.

Per tutta la durata della Sperimentazione, l'Azienda garantisce la compilazione aggiornata e corrente delle schede raccolta dati elettroniche (e-CRF) relative a tutti i pazienti trattati nel corso della Sperimentazione. I termini di compilazione sono determinati dalla modalità di "audit trail" del sistema, ovvero: (i) entro e non oltre 5 giorni per l'inserimento dati; e (ii) 24 ore dalla conoscenza dell'evento per gli eventi avversi gravi (SAEs), di interesse clinico (ECIs) e relativi a gravidanze.

Il rispetto delle tempistiche sopra indicate sono di essenziale importanza per la Società al fine di assicurare il corretto avanzamento della Sperimentazione e il coordinamento con gli altri centri coinvolti nella Sperimentazione. La compilazione continuativa, corrente e tempestiva sarà dunque tenuta in considerazione dalla Società al fine della valutazione del corretto e puntuale adempimento delle obbligazioni di cui al presente Contratto.

Fatto salvo ogni altro diritto della Società, resta inteso che la Società potrà disporre la sospensione dell'arruolamento dei pazienti da parte dell'Azienda e/o limitarlo in caso di perduranti e/o irrisolte questioni legate al ritardo nella compilazione delle e-CRF e/o alla accuratezza dei dati.

La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Azienda, dovrà essere conservata almeno per il periodo previsto dalla normativa vigente (o per un periodo di tempo superiore qualora richiesto espressamente dalla Società). La Società ha l'obbligo di comunicare all'Azienda il termine dell'obbligo della conservazione.

L'Azienda concorda di informare la Società entro 24 (ventiquattro) ore in caso di comunicazione, da parte delle Autorità Sanitarie o di altra Autorità, dell'avvio d'ispezioni presso l'Azienda. Inoltre, l'Azienda per mezzo dello Sperimentatore invierà alla Società eventuali comunicazioni scritte ricevute a seguito di tale ispezione entro 24 (ventiquattro) ore dal ricevimento e concorderà con la Società la risposta di qualsivoglia richiesta di chiarimento, che dovrà essere presentata entro 2 (due) settimane ovvero entro l'eventuale scadenza indicata. Qualora l'Autorità Sanitaria o qualsiasi Autorità amministrativa richieda l'adozione di determinati provvedimenti, l'Azienda per mezzo dello Sperimentatore, previa consultazione con la Società, intraprenderà qualsivoglia azione necessaria per rispondere a tali chiarimenti e collaborerà con la Società relativamente a tali chiarimenti o azioni intraprese.

Art. 5 - Responsabilità in ordine al trattamento di dati personali dei pazienti

Ai sensi e a tutti gli effetti del Regolamento Europeo n. 679/2016 (di seguito "GDPR") e del Dlgs 196/2003 s.m.i. e dell'Autorizzazione dell'11.12.2014, l'Azienda lo Sponsor e la Società sono, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, Titolari autonomi delle operazioni di trattamento di dati correlate all'effettuazione della Sperimentazione oggetto della presente convenzione.

Responsabile del trattamento dei dati dei quali l'Azienda è Titolare è il Responsabile della Sperimentazione o Sperimentatore di cui al precedente art.2 ai sensi del GDPR.

Lo Sperimentatore deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso informato scritto che dovrà essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del Regolamento UE 679/2016/UE e del D. Lgs 196/03 s.m.i. .

L'Azienda sarà responsabile della conservazione di tale documento. La Società è responsabile esterno del trattamento dei dati dei quali lo Sponsor è Titolare ai sensi del GDPR. Sponsor e Società , inoltre, si impegnano a nominare incaricati del trattamento i propri dipendenti e/o collaboratori che possano venire a conoscenza con informazioni o entrare in contatto con materiale relativo allo studio.

L'Azienda si impegna fin d'ora a consentire l'accesso diretto ed occasionale ai dati ed alla documentazione clinica dei pazienti coinvolti nello Studio al personale della Società e/o dello

Sponsor, o della CRO che sarà all'uopo specificamente autorizzata, per le attività di monitoraggio ed al fine di verificarne la qualità, fermo restando l'obbligo a carico di tali soggetti di limitare la consultazione alle esigenze derivanti dalla funzione svolta, nel rispetto della necessaria riservatezza e delle misure di sicurezza prescritte dalla normativa in materia di privacy.

ART. 6 – Segretezza – Politica di pubblicazione dei dati, Proprietà dei dati e dei Risultati

L'Azienda, anche ai sensi degli artt. 1.16 e 1.21 del GCP recepite con DM 15.07.1997, s'impegna a mantenere segreti tutti i dati, le notizie e le informazioni fornite dalla Società e/o dello Sponsor per l'esecuzione della Sperimentazione, a non rivelarle a chicchesia, se non previo consenso scritto della Società e/o dello Sponsor, impegnandosi altresì a non usare le stesse ad altro scopo che esuli da quello inerente alla Sperimentazione.

L'Azienda s'impegna altresì ad estendere tale obbligo agli sperimentatori e a qualunque altra persona che, per qualsiasi motivo, dovesse venire a conoscenza di tali dati, notizie e informazioni.

Fermo restando quanto sopra, è autorizzata la divulgazione delle informazioni:

- Ai componenti del Comitato Etico;
- Alle Autorità Regolatorie;
- Qualora le informazioni debbano essere rese pubbliche ai sensi di una disposizione normativa imperativa o per ordine di una pubblica autorità, purchè l'Azienda ne dia tempestivamente comunicazione alla Società;
- Qualora le informazioni siano rese di dominio pubblico da parte della Società e/o dello Sponsor.

Poiché il fine ultimo della SPERIMENTAZIONE è il miglioramento delle conoscenze sulla patologia, sul principio attivo sperimentale nonchè sul rapporto rischio-beneficio per il paziente, le Parti concordano sulla necessità di garantire la più ampia diffusione e divulgazione dei risultati in modo coerente e responsabile.

La Società e/o lo Sponsor, anche ai sensi della Circolare del Ministero Salute n. 6 del 2 settembre 2002, si obbliga a rendere pubblici i risultati della SPERIMENTAZIONE, in maniera tempestiva, non appena disponibili da parte di tutti i centri che hanno partecipato alla stessa, utilizzando anche la sezione specifica dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni.

Allo Sperimentatore, ai sensi dell'art. 5 comma 3. c) del Decreto 8 febbraio 2013, deve essere garantito il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati e, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutele brevettale, non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione da parte della Società e/o dello Sponsor, diversi da quelli contenuti nel Protocollo accettato e sottoscritto dallo Sperimentatore.

Poiché la Sperimentazione si svolge in numerosi centri a livello internazionale, secondo gli standard scientifici la pubblicazione dei risultati ottenuti presso il singolo Centro Sperimentale non può avvenire prima della prima pubblicazione multicentrica, affinché siano ricevuti, elaborati e analizzati tutti i dati di tutti i centri partecipanti. Se tale pubblicazione non avviene entro 24 (ventiquattro) mesi dalla chiusura completa della Sperimentazione, lo Sperimentatore potrà presentare o pubblicare i risultati ottenuti presso l'Azienda, previo consenso della società e dello Sponsor; il consenso non potrà essere negato senza ragionevoli motivi.

A tal fine, prima di ogni pubblicazione o divulgazione dei risultati, lo Sperimentatore dovrà fornire alla Società, entro 60 giorni dalla sottomissione della pubblicazione e/o della presentazione, una bozza della pubblicazione e/o presentazione (sia che si riferisca ad un intervento in sede congressuale, sia che riguardi articoli scritti).

La Società e/o lo Sponsor potrà in tale periodo suggerire modifiche e formulare osservazioni scritte e richiedere, motivatamente, che eventuali informazioni riservate di sua proprietà siano espunte dalla pubblicazione, e avrà il diritto, in questo lasso di tempo, di esigere un posticipo della pubblicazione e della divulgazione qualora a seguito della revisione del manoscritto finale rilevasse elementi tali da supportare un'iniziativa di tutela brevettale.

Ogni pubblicazione dovrà evidenziare il seguente avviso: "il presente contributo è basato sullo *“Studio clinico multicentrico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo per valutare la sicurezza e l'efficacia di Lenvatinib (E7080 / MK-7902) in combinazione con Pembrolizumab (MK-3475) versus Lenvatinib come trattamento di prima linea in pazienti con carcinoma epatocellulare avanzato (LEAP-002) sponsorizzato da Merck Sharp & Dohme Corp., una sussidiaria di Merck & Co. Inc.”* "

La titolarità dei diritti su ogni e qualsiasi trovato, procedimento, uso, forma, inerenti al prodotto oggetto della Sperimentazione nonché sui risultati della Sperimentazione spetta in via esclusiva alla Società e allo Sponsor che ne acquisisce tutti i relativi diritti di proprietà e sfruttamento economico con il pagamento di quanto previsto all'art. 4. Poiché detti diritti includono, a titolo non limitativo, i diritti di brevetto o di uso in Italia od all'estero, l'Azienda si impegna a collaborare alla preparazione delle relative domande di brevetto o ad ogni altra attività si

rendesse necessaria nel procedimento registrativo e s'impegna ad ottenere, se necessario, il consenso dello Sperimentatore o di ogni altro inventore al trasferimento del brevetto e di ogni diritto di sfruttamento economico allo Sponsor e alla Società secondo quanto da quest'ultima sarà indicato. La Società e lo Sponsor non sono tenuti ad alcun pagamento aggiuntivo allo Sperimentatore o ad altri partecipanti alla Sperimentazione a qualsivoglia titolo in relazione ai diritti di cui ai commi precedenti (inclusi in via non limitativa brevetti o diritti d'autore), il tutto essendo incluso nel corrispettivo pagato all'Azienda ai sensi del presente accordo.

Art. 7 – Copertura Assicurativa

Si dà atto che la Società, conformemente alle leggi vigenti, ha acceso idonea polizza assicurativa di responsabilità civile, a copertura della morte e di tutte le menomazioni temporanee e/o permanenti dello stato di salute del paziente coinvolto nella Sperimentazione o di qualunque altro danno alla persona risarcibile e riconducibile alla responsabilità civile di tutti i soggetti che partecipano alla Sperimentazione. La Società ha stipulato con la Compagnia Assicurativa **Chubb European Group Limited** una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche in Italia n. **ITLSCQ37189**.

Art. 8 – Decorrenza del contratto

Le parti convengono che la presente scrittura avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione della stessa, e rimarrà in vigore fino alla chiusura del Centro Sperimentale presso l'Azienda.

Art. 9 – Recesso – Interruzione anticipata

Ciascuna delle parti della presente convenzione si riserva il diritto in qualunque momento, con preavviso scritto di 30 giorni, di recedere dalla convenzione stessa. Tale preavviso verrà inoltrato tramite lettera raccomandata a/r ed avrà effetto dal momento del ricevimento dell'altra parte.

Ciascuna delle parti della presente convenzione si riserva inoltre il diritto di interrompere immediatamente la Sperimentazione per gravi e documentate inadempienze dell'altra parte e in qualunque momento nel caso si abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della Sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per i pazienti coinvolti. In tale caso, lo Sperimentatore e/o l'Azienda porteranno a termine tutte le attività non ancora concluse, operando per garantire la massima tutela del paziente.

Al verificarsi dell'interruzione anticipata della Sperimentazione, salvo le ipotesi di risoluzione per grave inadempimento dell'Azienda, la Società corrisponderà all'Azienda i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento.

Art. 10 – Registrazione e bolli

Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico della Società.

Art. 11 – Foro competente e normativa applicabile

La normativa applicabile alla presente convenzione è quella dello Stato Italiano. Per qualsiasi controversia derivante dall'applicazione ed interpretazione della presente convenzione, sarà competente in via esclusiva il Foro di Palermo, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale o facoltativo.

Art. 12 – Modifiche ed integrazioni

Eventuali modifiche alla presente Convenzione potranno essere effettuate, previo accordo tra le Parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte. Le parti si danno reciprocamente atto che il contratto è stato negoziato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.

Art. 13 – Prevenzione della Corruzione, Osservanza delle Leggi ed Obblighi delle Parti

La Società e l'Azienda concordano che le previsioni di cui al presente Contratto non costituiscono né possono costituire incentivo o corrispettivo per alcuna intenzione – passata, presente o futura – di prescrivere, gestire, consigliare, acquistare, pagare, rimborsare, autorizzare, approvare o fornire qualsiasi prodotto o servizio venduto o reso dalla Società .

L'Azienda riconosce che qualsiasi supporto e/o pagamento da parte della Società è e resterà indipendente da qualsiasi decisione dell'Azienda relativa alla scelta di medicinali da parte di medici e/o farmacisti che operano per e nell'Azienda.

Le Parti concordano che, non pagheranno né prometteranno di pagare e/o autorizzare il pagamento, direttamente o indirettamente, di qualunque importo, né daranno o prometteranno di dare o di autorizzare la donazione di oggetti di valore, a qualsiasi pubblico ufficiale, medico o persona associata ad un'organizzazione sanitaria, al fine di ottenere o mantenere un'attività

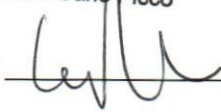
commerciale o di assicurare un vantaggio improprio per il promotore. L'Azienda dichiara e garantisce che rispetterà la normativa italiana applicabile in materia di anti-corruzione.

Letto, approvato e sottoscritto.

p. **A.O.U. Policlinico "Paolo Giaccone"**

Commissario Straordinario
Dr. ~~Mario~~ ^{CARLO} Picco

Commissario Straordinario
Dott. Carlo Picco

Data: 01-03-2019 Firma: 

p. la Società

Il Direttore della Ricerca Clinica

Dr.ssa Paola Chiaretta Fattore

Data: 06 FEB 2019 Firma: 


Dichiarazione dello Sperimentatore Principale

Protocollo: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Versus Lenvatinib in First-line Therapy of Participants with Unresectable Hepatocellular Carcinoma (il "Protocollo").

Dichiaro di non essere stato interdetto, escluso o di avere subito alcuna limitazione rispetto all'esercizio della professione medica, a qualsivoglia programma che preveda benefici di carattere medico od alla conduzione di una ricerca clinica in qualsiasi giurisdizione nella quale io abbia mai esercitato la professione medica; dichiaro altresì che non vi è alcuna azione, citazione, indagine o procedimento di carattere giudiziario o amministrativo pendente o paventato nei miei confronti in relazione a quanto sopra indicato.

Dichiaro inoltre che quanto precede vale, per quanto a mia conoscenza, per il personale partecipante allo studio, come ad es. gli sperimentatori, e che non utilizzerò in qualsivoglia veste, relativamente alle attività previste nel Protocollo, soggetti che siano stati interdetti, esclusi o abbiano subito limitazioni rispetto all'esercizio della professione medica, a qualsivoglia programma che preveda benefici di carattere medico od alla conduzione di una ricerca clinica.

Qualora venissi a conoscenza di qualsivoglia provvedimento, azione, citazione, indagine che possa avere un impatto sulle dichiarazioni di cui sopra, ne informerò prontamente il promotore dello Studio.



Prof. Antonio Craxi

Sperimentatore Principale

Data 21.1.18


Declaration of Principal Investigator

Protocol: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Versus Lenvatinib in First-line Therapy of Participants with Unresectable Hepatocellular Carcinoma (“Protocol”).

I hereby declare that I have not been debarred, excluded or limited in any way from the practice of medicine, from a program that provides medical benefits or the conduct of clinical research by any government or professional agency in any jurisdiction where I am or have been practicing medicine, and that no action, suit, claim, investigation or legal or administrative proceedings are pending or threatened against myself for debarment, exclusion or limitation in any way from the practice of medicine, from a program that provides medical benefits or the conduct of clinical research by any government or professional agency in any country where I am or have been practicing medicine.

I hereby further declare that to the best of my knowledge and belief the foregoing applies to all other study staff, such as investigators, and that I will not use in any capacity, in connection with the performance of the Protocol, any individual who has been excluded or limited in any way from the practice of medicine, from a program that provides medical benefits or from the conduct of clinical research.

If I become aware of any deed, action, suit or investigation that could impact the above declarations I will promptly notify the sponsor of the Protocol.



Prof. Antonio Craxi

Principal Investigator

Date 24.07.18